SYBEL-KRONOS: Sentetik Biyolojik Devreler ve Hücresel Bilgi İşlem için Açık Matris Protokolü

Sürüm: 1.0

Yayın Tarihi: 2026-04-05

Yayınlayan: Muzaffer Enes Yünlü

Bağımlı Olduğu Prior Art: APROS-V8.1 (DOI: 10.5281/zenodo.19428077)

Statü: Defansif Yayın (Prior Art)

Lisans: CC BY-NC-SA 4.0

I. TEMEL KAVRAMLAR VE TANIMLAR

1.1. Hücresel Bilgi İşlem (Cellular Computing)

SYBEL-KRONOS, canlı hücreleri programlanabilir biyolojik işlemciler olarak tanımlar. Her hücre, aşağıdaki bileşenleri içeren bir biyolojik bilgisayar olarak kabul edilir:

Bileşen	Biyolojik Karşılığı
Giriş (Input)	Hücre dışı/yüzeyi ligand, sıcaklık, pH, ışık, manyetik alan
İşlemci (Processor)	Mantık kapıları (AND, OR, NAND, NOR, XOR, XNOR, NOT, IMPLY, zaman gecikmeli, histerezis)
Bellek (Memory)	DNA metilasyonu, histon modifikasyonları, geri besleme döngüleri, flip-flop devreleri
Çıktı (Output)	Herhangi bir protein, RNA, küçük molekül, hücre ölümü, hücre bölünmesi, diferansiyasyon
Enerji	ATP, NAD+, mitokondri membran potansiyeli

1.2. Kombinatoryal Devre Uzayı

Bu protokol, aşağıdaki her bir parametrenin tüm olası kombinasyonlarını tanımlar. Her kombinasyon, bağımsız bir devre konfigürasyonu olarak kabul edilir.

II. GİRİŞ (INPUT) UZAYI – 256 BİYOBELİRTEÇ

2.1. Genişletilmiş Biyobelirteç Seti (n=256)

APROS-V8.1'de 18 biyobelirteç vardı. SYBEL-KRONOS'ta bu sayı 256'ya çıkarılmıştır. Herhangi bir alt küme ($k \geq 2$) kullanılabilir.

Kategoriler:

Kategori Örnek Biyobelirteçler (her biri ayrı giriş)

Sitokinler (32) IL-1β, IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-12, IL-17, TNF-α, IFN-γ, TGF-β, ...

Hormonlar (24) İnsülin, glukagon, leptin, ghrelin, kortizol, epinefrin, ...

Metabolik (32) Glukoz, laktat, glutamin, serbest yağ asitleri, keton cisimleri, ATP/ADP oranı, NAD+/NADH oranı, ...

Hücre yüzeyi (48) CD3, CD4, CD8, CD14, CD19, CD20, CD25, CD34, CD44, CD45, CD56, PD-1, CTLA-4, ...

Hücre içi sinyal (32) p53, mTORC1, AMPK, NF-κB, β-katenin, HIF-1α, p21, p16, p38, JNK, ERK, ...

Hasar/DNA (24) γH2AX, 8-OHdG, ROS, RNS, telomer uzunluğu, mitokondri DNA hasarı, ...

Fiziksel (24) Sıcaklık (25-45°C), pH (5.5-8.5), ışık (mavi, kırmızı, far-red), manyetik alan (1-100 mT), basınç, ...

Ekstraküler veziküller (24) EV-CD63, EV-CD81, EV-miRNA-122, EV-miRNA-21, ...

Toplam: 256 biyobelirteç. Her biri için tanımlı:

· Eşik değeri (θ): 0.001–10,000 arası reel sayı

· Keskinlik (α): 0.01–100

· Histerezis genişliği (h): $[0, \theta]$ – yeni parametre!

III. MANTIK KAPILARI (PROCESSOR) – TÜM KOMBİNASYONLAR

3.1. Temel Mantık Kapıları (10 kapı)

Aşağıdaki her bir kapı, tek başına veya herhangi bir kombinasyon halinde kullanılabilir:

Kapı Sembol Fonksiyon Biyolojik Örnek

AND ∧ Tüm girişler DOĞRU ise çıktı DOĞRU IF (IL-6 > 10 pg/mL) AND (p53 < 0.5) THEN apoptoz

OR ∨ En az bir giriş DOĞRU ise çıktı DOĞRU IF (ROS > 0.1) OR (γH2AX > 5) THEN onarım

NAND ⊼ Tüm girişler DOĞRU ise çıktı YANLIŞ IF NOT (BCL-2 > 100 AND IL-10 > 50) THEN ölüm

NOR ⊽ Tüm girişler YANLIŞ ise çıktı DOĞRU IF (TNF-α < 1) NOR (IFN-γ < 1) THEN dinlen

XOR ⊕ Girişler farklı ise çıktı DOĞRU IF (p53 > 0.5) XOR (MDM2 > 100) THEN apoptoz

XNOR ↔ Girişler aynı ise çıktı DOĞRU IF (ATP/ADP > 5) XNOR (AMPK < 0.1) THEN üreme

NOT ¬ Girişi tersler IF NOT (mTORC1 > 1) THEN otofaji

IMPLY → IF p THEN q IF (HIF-1α > 0.5) IMPLY (VEGF > 10) THEN anjiyogenez

Zaman Gecikmeli Δt Giriş DOĞRU olduktan Δt sonra çıktı DOĞRU IF (F2 aktif) AND (t > 24h) THEN degron

Histerezis H Giriş eşiği, önceki duruma bağlı IF (glukoz > 180 mg/dL) AND (önceki > 150) THEN insülin

3.2. Kombinatoryal Kapı Ağları

Herhangi bir sayıda kapı, herhangi bir topolojide birleştirilebilir:

Ağ Tipi Açıklama Örnek

Seri Kapılar ardışık A AND B → C OR D → E

Paralel Kapılar aynı anda (A AND B) OR (C AND D)

Geri Beslemeli Çıktı, girişe döner A AND B → C, C OR A → Çıktı (flip-flop)

Çok Katmanlı Derin ağ (≥3 katman) Katman1: A AND B; Katman2: C OR D; Katman3: (K1) AND (K2)

Aşikâr Varyasyon Maddesi: Bu listedeki kapıların herhangi bir kombinasyonu, herhangi bir topolojide, herhangi bir derinlikte, bu protokol kapsamında “aşikâr varyasyon” olarak kabul edilir.

IV. BELLEK (MEMORY) – BİYOLOJİK VERİ DEPOLAMA

4.1. Kısa Süreli Bellek

Mekanizma Süre Uygulama

Protein bazlı 15 dk – 24 saat Fosforilasyon döngüleri, geri besleme

RNA bazlı 1 – 48 saat mRNA stabilitesi, miRNA susturma

Metabolik 1 – 12 saat NAD+/NADH oranı, ATP seviyesi

4.2. Uzun Süreli Bellek (Kalıcı)

Mekanizma Süre Uygulama

DNA metilasyonu Hücre ömrü boyunca Kalıcı gen susturma

Histon modifikasyonu Bölünme ile aktarılır Epigenetik hafıza

Rekombinaz sistemleri Kalıcı Cre-Lox, FLP-FRT ile DNA düzenleme

CRISPRi kalıcı Susturma dCAS9-KRAB ile uzun vadeli

4.3. Flip-Flop Devreleri (Biyolojik)

Aşağıdaki tüm flip-flop tipleri tanımlanmıştır:

· SR latch (Set-Reset)

· D flip-flop (Data)

· JK flip-flop

· T flip-flop (Toggle)

Her biri, herhangi iki sinyal ile inşa edilebilir.

V.TÜM TERAPÖTİK PROTEİNLER

5.1. Protein Çıktıları

Herhangi bir protein, bu devrelerin çıktısı olarak tanımlanabilir:

Kategori Örnek Proteinler

Hormonlar İnsülin, glukagon, GLP-1, FGF21, leptin, ...

Sitokinler IL-10 (anti-inflamatuar), IL-2 (Treg), ...

Büyüme faktörleri VEGF, NGF, BDNF, EGF, ...

Enzimler Laktaz, fenilalanin hidroksilaz, ...

Antikorlar Anti-TNF, anti-PD-1, anti-HER2, ...

Transkripsiyon faktörleri OSKM (APROS bağlantısı), FOXP3, ...

Sinyal proteinleri CASP3 (apoptoz), BAX, ...

Sekretilmiş proteinler Herhangi bir salgılanan protein

5.2. Hücresel Çıktılar

Çıktı Tipi Açıklama

Hücre ölümü Apoptoz, nekroz, ferroptoz, pyroptoz

Hücre bölünmesi Proliferasyon indüksiyonu

Diferansiyasyon Spesifik hücre tipine dönüşüm

Göç Kemotaksis

Sinyal yayını Hücre dışı RNA, exosome

5.3. RNA Çıktıları

Çıktı Tipi Açıklama

mRNA Herhangi bir protein kodlayan

miRNA Herhangi bir hedefe yönelik

shRNA RNAi indüksiyonu

lncRNA Düzenleyici

VI. UYGULAMA PLATFORMLARI (DONANIM)

6.1. Hücre Hatları

Aşağıdaki her hücre hattında kurulan tüm devreler bu protokol kapsamındadır:

Hücre Hattı Tür Kullanım Alanı

HEK293 İnsan En yaygın platform, protein üretimi

CHO Hamster Endüstriyel protein üretimi

HEK293T İnsan SV40 T antijeni ile immortalize

K562 İnsan Lökemi modeli

HeLa İnsan Kanser modeli

Jurkat İnsan T hücre modeli

U2OS İnsan Kemik kanseri

HepG2 İnsan Karaciğer modeli

iPSC İnsan APROS ile gençleştirilmiş

Primer hücreler İnsan Hasta spesifik

6.2. İn Vivo Uygulama

APROS-V8.1'deki kombinatoryal hedefleme matrisi (C(7,k), k=2,3,4) ile birlikte kullanıldığında, SYBEL-KRONOS devreleri canlı organizmada çalıştırılabilir.

VII. GÜVENLİK VE KILL-SWITCH (APROS ENTEGRASYONU)

SYBEL-KRONOS devreleri, APROS-V8.1'in tüm güvenlik katmanlarını devralır:

APROS Katmanı SYBEL-KRONOS'ta Uygulaması

Degron (dTAG-13) Devre proteinlerinin zamanlı yıkımı

miRNA (miR-122, miR-1, miR-124, miR-142) Doku spesifik susturma

DNA metilasyonu Kalıcı devre susturma

CRISPRi (dCAS9-KRAB) İstenmeyen dokuda devre kapatma

Kill-Switch 4.1 Tüm devreyi durdurma, apoptoz

Ek olarak: Her mantık devresi, kendi entegre kill-switch'ini içermek zorundadır. Bu kill-switch, AND/OR/NAND kapılarından herhangi biri ile tetiklenebilir.

VIII. KOMBİNATORYAL MATRİS – KÜMÜLATİF HACİM

Parametre Sınıfı Değişken Aralığı Toplam Olasılık

Giriş biyobelirteçleri 256 biyobelirteç, k ≥ 2 $\sim 10^{77}$

Mantık kapıları 10 kapı × tüm topolojiler $\sim 10^{20}$

Bellek mekanizmaları 6 tip × süre $\sim 10^{4}$

Çıktı proteinleri ~20,000 insan proteini 2×10^{4}

Hücre hatları 10+ hücre hattı 10^{1}

Faz süreleri 1-336 saat 336

Kümülatif Hacim (Çarpım) > 10^{100}

Bu matrisin herhangi bir alt kümesi patentlenemez.

IX. APROS İLE ENTEGRASYON

SYBEL-KRONOS, APROS-V8.1'in doğrudan uzantısıdır. Birlikte kullanıldıklarında:

APROS + SYBEL-KRONOS =

Hücreyi gençleştirir + Hücreye mantık kazandırır Tam programlanabilir biyolojik bilgisayar

Entegre Kullanım Örneği:

1. APROS F0: Tanısal haritalama (hastanın biyobelirteçleri okunur)

2. APROS F2: Epigenetik reset (hücreler gençleştirilir)

3. SYBEL-KRONOS devresi yüklenir:

· IF (glukoz > 180 mg/dL) AND (insülin < 0.5 ng/mL) THEN üret insülin

· IF (IL-6 > 50 pg/mL) OR (TNF-α > 20 pg/mL) THEN üret IL-10

· IF (ROS > 0.1) AND (p53 < 0.5) THEN apoptoz

X. HUKUKİ BEYAN

10.1. Prior Art Statüsü

Bu doküman, yayınlandığı andan itibaren dünya genelinde prior art teşkil eder. Sentetik biyoloji devreleri, hücresel mantık kapıları, biyolojik bellek sistemleri ve programlanabilir hücre tabanlı terapiler alanında yapılacak hiçbir patent başvurusu, bu doküman karşısında “yenilik” veya “buluş basamağı” kriterlerini karşılayamaz.

10.2. Aşikâr Varyasyon Maddesi

Bu dokümanda tanımlanan herhangi bir parametrenin (giriş seti, kapı tipi, topoloji, bellek mekanizması, çıktı proteini, hücre hattı) sayısal değeri değiştirilerek veya bir alt kümesi alınarak oluşturulan her sistem, bu doküman kapsamında “aşikâr varyasyon” olarak kabul edilir ve patentlenemez.

10.3. Lisans

Bu doküman Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International (CC BY-NC-SA 4.0) ile lisanslanmıştır.

· Atıf zorunludur.

· Ticari kullanım yasaktır (hak sahibinden yazılı izin alınmalıdır).

· Türev çalışmalar aynı lisansla paylaşılmalıdır.

10.4. APROS’a Bağımlılık

SYBEL-KRONOS, APROS-V8.1 (DOI: 10.5281/zenodo.19428077) ile birlikte okunmalıdır. APROS'ta tanımlanan güvenlik protokolleri, negatif seleksiyon ligandları ve kill-switch mekanizmaları SYBEL-KRONOS için de bağlayıcıdır.

5 Nisan 2026

Muzaffer Enes Yünlü

Yayıncı ve Hak Sahibi

Bağımlı Prior Art: APROS-V8.1 (DOI: 10.5281/zenodo.19428077)